



地方独立行政法人埼玉県立病院機構

埼玉県立小児医療センター

令和5年8月30日

## <情報提供>

### RAS 関連疾患における側弯症スクリーニング検査

埼玉県立小児医療センターの整形外科と遺伝科による共同研究である「RAS 関連疾患における側弯症スクリーニング検査」が、科学誌である「**Pediatric International**」に受理され、8月号に掲載されました。本研究により、側弯症を呈する RAS 関連疾患である Costello 症候群と Noonan 症候群の側弯症のスクリーニング検査や経過を追っていくなかでの注意点を報告しました。本研究では、整形外科科の町田 真理 医長が重要な役割を果たし、本解析および執筆を担いました。遺伝科の大橋 博文 科長兼部長も重要な役割を果たし、同論文の共同著者となっています。

#### 【本研究成果のポイント】

- Noonan 症候群は Costello 症候群に比べ、最終経過観察時の側弯症の角度が大きく、また年間平均進行角度も有意に大きかった。
- Noonan 症候群の原因遺伝子である PTPN11 変異がある場合、側弯症のリスクが優位に高いため、積極的な側弯症のスクリーニングをうけることが望ましい。

#### I. 研究の背景

ヌーナン症候群 (NS) やコストロ症候群 (CS) といった RAS 関連疾患は、側弯症を伴う疾患ではあるが、非常に稀な疾患であることもあり、脊柱変形の特徴については明らかにされていない。本研究では、NS と CS の側弯症の特徴を明らかにし、側弯症のスクリーニングの戦略について検討することを目的とした。

本研究は、当院に受診歴のある NS と CS の患者さんの臨床情報と画像情報を後ろ向きに解析した。

#### II. 研究の概要と成果

2010 年から 2021 年までに当院を受診した NS24 名、CS11 名を対象とし、NS の 9 名と CS の 5 名に側弯症が見られた。側弯症診断時年齢は NS で  $12.6 \pm 2.4$  歳、CS で  $11.4 \pm 2.5$  歳 ( $p=0.55$ ) であった。最終経過観察時の角度は、NS で  $27.3 \pm 8.5^\circ$ 、CS

で  $19.4 \pm 6.9^\circ$  ( $p=0.030$ )、年間平均進行角度は NS で  $2.8 \pm 1.1^\circ$ 、CS で  $1.0 \pm 1.0^\circ$  ( $p=0.030$ ) と NS が有意に大きかった。心疾患は、NS で側弯を併発した患者さんの 8 名に存在し、CS より有意に多かった ( $p=0.007$ )。リスク因子を検討したロジスティック回帰分析では、*PTPN11* のみが側弯と有意な相関を認めた(オッズ比  $12.4, p=0.035, 95\%CI:1.20-128.00$ )。

脊柱変形の有病率は過去の報告と同等であった。また、最終経過観察時の角度と年間平均進行角度は NS で有意に大きかったことが明らかになった。生後 1 年間の先天性心疾患に対する手術は、少なくとも 40% 以上の脊柱側弯症の発生率と関連しており、胸郭切開後の患者の 5% が変形矯正を必要とし、また心肥大と心臓弁膜症の既往は  $20^\circ$  を超える側弯症の予測因子になりうるという報告がある。NS の 80% に心疾患が見られることから、心疾患が NS の側弯症の進行に関連していることが示唆された。また RAS 関連疾患の遺伝子変異における側弯症の有病率は過去には評価されていないが、本研究から *PTPN11* の変異が脊柱側弯症と関連している可能性がある。

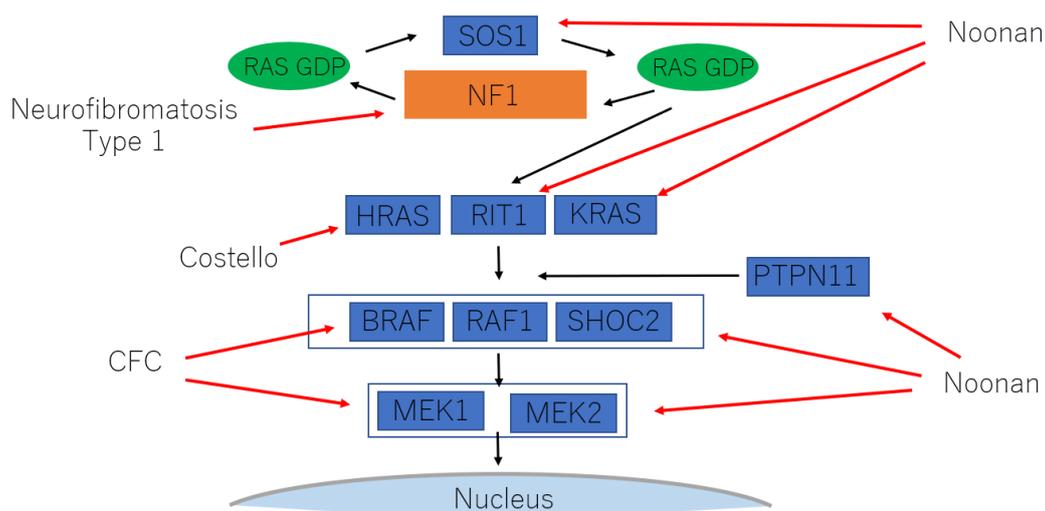


図 代表的な RAS 関連疾患のシグナリングシステム

### III. 研究成果の公表

本研究成果は、科学誌「**Pediatric International**」2023 年 8 月号に掲載されました。

論文タイトル：RASopathies and Spinal Deformities for Screening of Scoliosis

著者：Masayoshi Machida, Brett Rocos, Hirofumi Ohashi, Katusaki Taira, Naho Nemoto, Noboru Oikawa, Ryoma Kaguchi, Kazuyoshi Nakanishi

Pediatr Int. 2023 Jan-Dec 65(1):e15589

PMID: 37615376 DOI: [10.1111/ped.15589](https://doi.org/10.1111/ped.15589)